

El sistema de complemento I: elementos, vías de activación y vía lítica final

David Pérez Torres y Alfredo Corell Almuzara



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE ECONOMÍA, INDUSTRIA
Y COMPETITIVIDAD



FUNDACIÓN ESPAÑOLA
PARA LA CIENCIA
Y LA TECNOLOGÍA



CONTENIDOS

11.1 Conceptos básicos y nomenclatura

11.2 La vía de las lectinas

11.3 La vía clásica

11.4 La vía alternativa

11.5 La vía lítica

11.1 | CONCEPTOS BÁSICOS Y NOMENCLATURA

Cuando un patógeno atraviesa la barrera epitelial y franquea la primera línea de defensa antimicrobiana del individuo, el primer componente al que éste se enfrenta es un elemento de la inmunidad innata conocido como **sistema de complemento**, o simplemente, complemento.

El complemento es una colección de proteínas solubles presentes en la sangre y los fluidos corporales. Existen más de 30 proteínas que pertenecen al complemento y su producción es fundamentalmente **hepática**. En ausencia de infección, estas proteínas circulan en forma inactiva. En presencia de patógenos o de anticuerpos unidos a patógenos, las proteínas del sistema de complemento se activan.

Las proteínas del complemento interactúan entre sí de maneras concretas a través de distintas **vías de activación**, cuya consecuencia final es la muerte del patógeno. Este objetivo se alcanza mediante la facilitación de la fagocitosis y la inducción de una respuesta inflamatoria capaz de combatir la infección. Existen tres vías de activación del complemento: la **vía clásica**, que se inicia gracias a los anticuerpos adheridos a la superficie del patógeno, la **vía alternativa**, que se inicia por la simple presencia del antígeno, y la **vía de las lectinas**, que se activa por moléculas de la superficie del patógeno (Figura 11.1). Todas ellas convergen en la formación de la **convertasa de C3**.

Las proteínas del sistema de complemento se sintetizan en el hígado en forma de zimógenos o proenzimas, es decir en forma inactiva, y requieren un procedimiento de escisión proteolítica para activarse. Con carácter general, cada proteína del sistema de complemento es activada por otra proteína del sistema. Las cascadas de proteólisis así generadas son el origen de las vías de activación, y son las responsables de la generación de los componentes efectoros del complemento (**vía final común**) y de la ampliación de la respuesta, que permiten eliminar al patógeno.

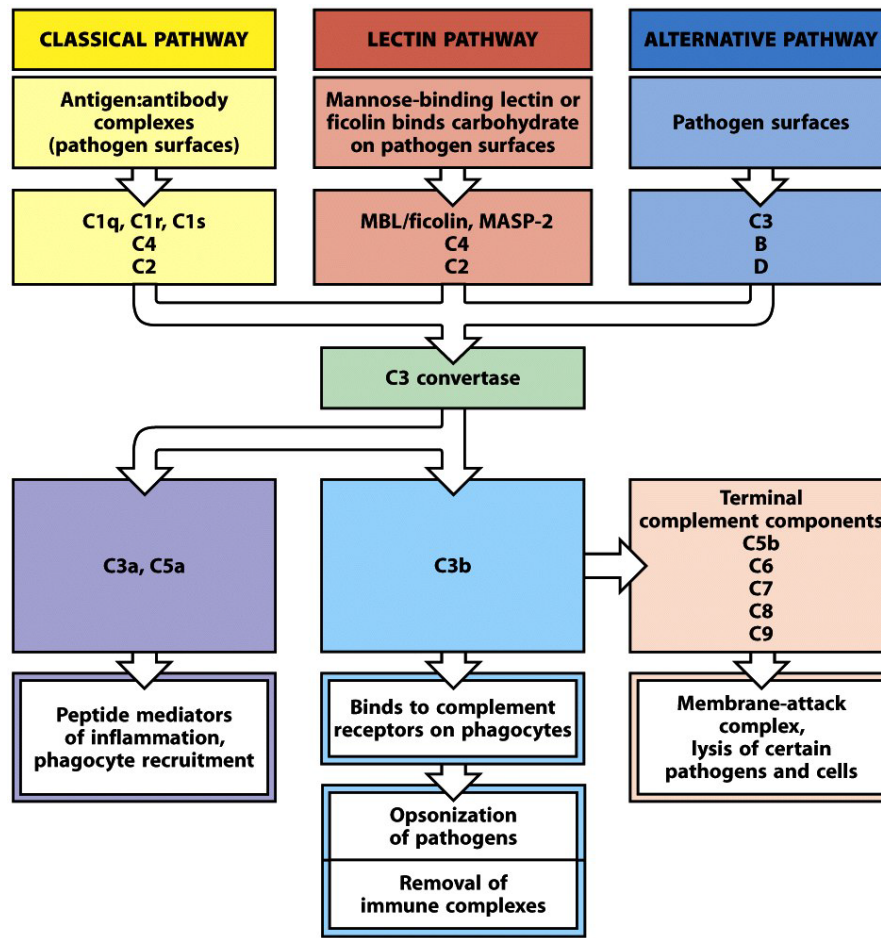


Figura 11.1 Funcionamiento del sistema de complemento

(Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.) Garland Science, Nueva York.)

Nomenclatura

La **nomenclatura** de las proteínas del sistema de complemento puede resultar confusa. La primera vía de activación del complemento descubierta fue la **vía clásica**, cuyas proteínas se designan con la **letra C y un número** (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 y C9). Dicho número no describe el orden en el que interaccionan los elementos, sino el orden en que las moléculas fueron descubiertas. Cuando una proteasa escinde una proteína del complemento para activarla, da lugar a dos productos. Los productos de esta reacción se designan con sufijo formado por una letra minúscula. El fragmento menor de la reacción proteolítica se denomina **anafilotoxina**, se designa con la letra **a** (C3a, C5a,...), permanece soluble en el medio y tiene función quimiotáctica para las células inflamatorias. El fragmento mayor de la reacción proteolítica se denomina **convertasa**, se designa con la letra **b** (C3b, C5b,...), se deposita sobre la superficie del patógeno y tiene actividad serinproteasa para actuar sobre la siguiente proteína del complemento inactiva. Existen dos excepciones a esta nomenclatura general. La primera es la correspondiente a la proteólisis de C2, cuyo fragmento mayor se denominó **C2a** inicialmente por ser la fracción activada, y cuya nomenclatura se ha mantenido durante mucho tiempo. No obstante, en la actualidad es preferible denominar **C2b** a este fragmento. La segunda es la nomenclatura de **C1q, C1r y C1s**, que no son productos de la proteólisis de C1, sino un grupo de proteínas que se asocian para formar C1.

Las proteínas de la vía alternativa fueron descubiertas más tarde y se designaron con el término **factor y una letra mayúscula** (factor B, factor D,...). Los productos de su proteólisis se designan igual que los de la vía clásica, con las letras minúsculas **a**, para el fragmento menor (Ba,...), y **b**, para el fragmento mayor (Bb,...).

11.2 | LA VÍA DE LAS LECTINAS

La vía de las lectinas es iniciada por receptores solubles que se unen a estructuras hidrocarbonadas concretas de la superficie de los patógenos para activar la cascada del complemento. La vía alternativa reconoce patrones moleculares asociados a patógenos, que son estructuras altamente repetitivas que se encuentran en la pared celular de los microorganismos y no aparecen en las células humanas. Son ejemplo de ello el ácido lipoteicoico de las bacterias Gram-positivas, los lipopolisacáridos de las bacterias Gram-negativas y los glicanos con residuos de manosa terminales de las levaduras.

Existen cuatro tipos de receptores solubles circulantes en la sangre y fluidos corporales capaces de reconocer patrones hidrocarbonados en la superficie microbiana y de iniciar la vía:

- **Lectina unidora de manosas (MBL):** es una proteína oligomérica sintetizada en el hígado, que está constituida por un monómero que contiene un dominio de tipo colágeno en la posición aminoterminal y un dominio de lectina tipo C en el extremo carboxiterminal. Los monómeros de MBL se ensamblan en trímeros mediante la formación de una triple hélice en los dominios de tipo colágeno. Los trímeros se ensamblan a su vez en oligómeros mediante puentes disulfuro entre los dominios de tipo colágeno. La MBL presente en la sangre está compuesta por entre dos y seis trímeros (Figura 11.2). Los multímeros tienen una elevada afección por estructuras como la manosa, la fucosa y los residuos de N-acetilglucosamina de los microbios.
- **Ficolinas:** es un grupo de moléculas con estructura y función similar a MBL pero, en vez de presentar un dominio de tipo lectina, presentan un dominio de tipo fibrinógeno (Figura 11.2). Este hecho confiere a las ficolinas la posibilidad de reconocer oligosacáridos que contengan glúcidos acetilados. Los seres humanos sintetizan tres tipos de ficolinas: **ficolina M** (ficolina-1), sintetizada en el pulmón y las células sanguíneas; y las **ficolas L** (ficolina-2) y **H** (ficolina-3), sintetizadas en el hígado.

La MBL plasmática forma complejos con las serinproteasas **MASP-1** y **MASP-2**, que se unen a MBL como zimógenos inactivos. Cuando MBL se une a la superficie de un patógeno, se produce un cambio de conformación en MASP-2, que escinde y activa a una segunda molécula de MASP-2 en el mismo oligómero MBL. MASP-2 activado es capaz de escindir los componentes del complemento **C4** y **C2**. Al igual que ocurre con MBL, las ficolinas se ensamblan en oligómeros y forman complejos con MASP-1 y MASP-2.

Cuando MASP-2 hidroliza C4, se libera C4a y C4b. La proteína C4 contiene un enlace tioéster oculto en su forma inactiva, que se expone en la forma activa C4b. C4b se une covalentemente a la superficie celular del microbio gracias al enlace tioéster, permitiendo la unión de una molécula de C2. A continuación C2 es hidrolizado por MASP-2, produciendo C2b, una serinproteasa activa que permanece unida a C4b, formando **C4b2b**, que es la **convertasa de C3** de la vía clásica y de las lectinas (Figura 11.3).

La **convertasa de C3 (C4b2b)** hidroliza múltiples moléculas de C3, produciendo C3a y C3b. Los fragmentos C3b se unen covalentemente a la superficie del patógeno, y los fragmentos C3a inician una respuesta inflamatoria local.

La función de **MASP-1** no ha sido completamente esclarecida, pero parece ser que es capaz de hidrolizar C3 directamente, aunque de manera menos eficiente que C4b2b.

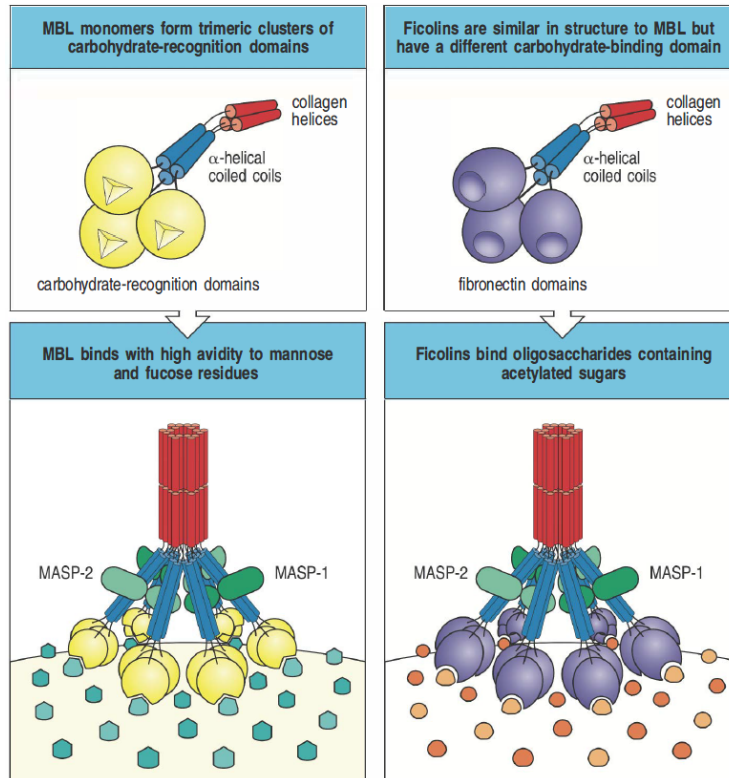


Figura 11.2 Estructura de MBL y las ficolinas

(Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.) Garland Science, Nueva York.)

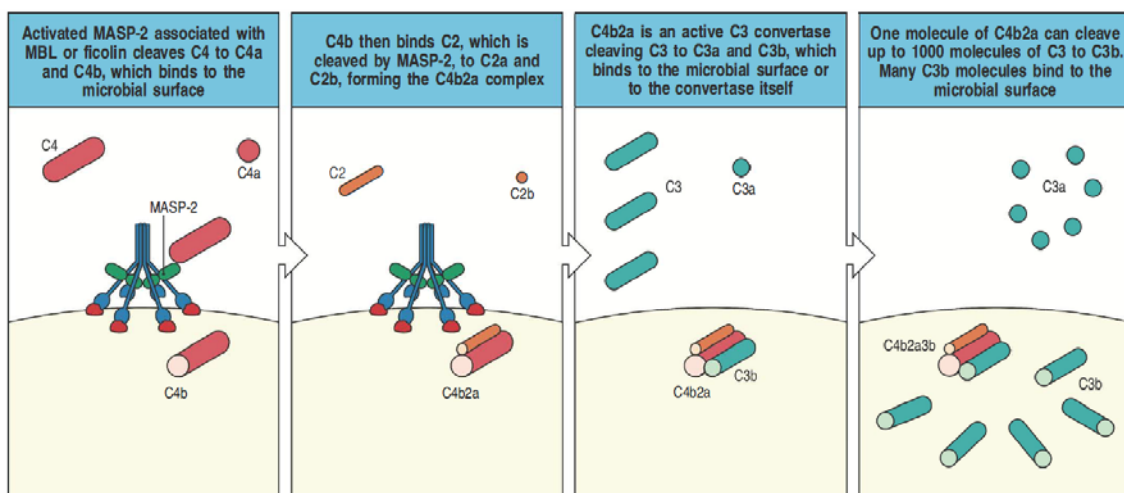


Figura 11.3 Vía de las lectinas

(Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.) Garland Science, Nueva York.)

11.3 | LA VÍA CLÁSICA

La vía clásica del complemento es similar a la vía de las lectinas, pero se inicia por un sensor de patógenos denominado **complejo C1** o, simplemente, C1. C1 puede interaccionar directamente con algunos patógenos, pero también puede interaccionar con anticuerpos. Por tanto, la vía clásica tiene una función en la inmunidad innata y también en la inmunidad adaptativa.

Al igual que el complejo MBL-MASP, el complejo C1 está formado por una subunidad grande, denominada C1q, que actúa como sensor de patógenos, y dos serinproteasas, denominadas C1r y C1s (Figura 11.4). **C1q** es un hexámero de trímeros, formados por monómeros que contienen un dominio globular aminoterminal y un dominio de tipo colágeno carboxiterminal. Los trímeros se ensamblan mediante interacciones entre los dominios de tipo colágeno, de manera que los dominios globulares se unen formando una cabeza globular. La molécula completa de C1q tiene seis cabezas globulares unidas por las colas tipo colágeno, que permiten reconocer los patógenos o anticuerpos unidos a su superficie, especialmente IgG e IgM. C1r y C1s se relacionan estrechamente con MASP-2, mientras que MASP-1 se relaciona con ellas de forma menos importante. C1r y C1s interaccionan de forma no covalente para formar pares C1r:C1s. Los pares se unen a los brazos de C1q, quedando una parte de estos complejos en posición externa a C1q.

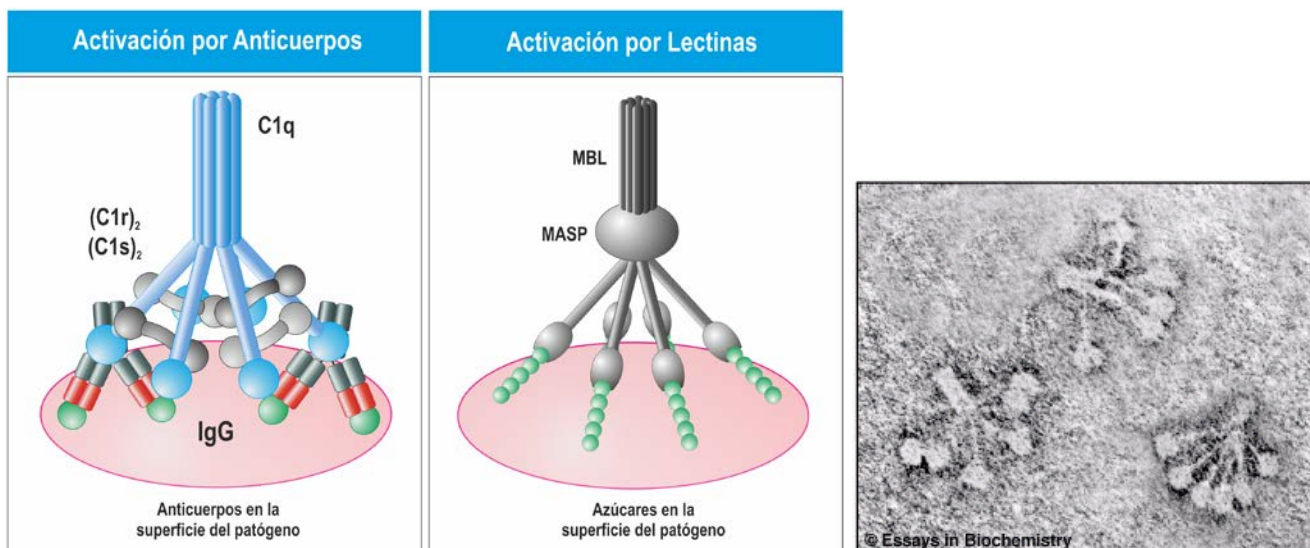


Figura 11.4 Estructura del complejo C1 y comparación con MBL

(Reproducido de Regueiro J.R., López C., González S. & Martínez E. (2011) *Inmunología. Biología y Patología del Sistema Inmune*. (4ª Ed.) Editorial Médica Panamericana, Madrid. Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.) Garland Science, Nueva York.)

La unión de dos o más cabezas de C1q a su ligando produce un cambio de conformación en el complejo C1r:C1s, produciendo la activación de la actividad autocatalítica de C1r. Entonces, C1r hidroliza su proteína C1s asociada para generar una serinproteasas activa. C1s actúa en los siguientes dos componentes de la vía clásica, C4 y C2. C1s hidroliza C4 para producir C4b, que se une covalentemente a la superficie del patógeno, de la misma forma que en la vía de las lectinas. A C4b se une una molécula de C2, que es hidrolizada por C1s, liberándose la seriproteasa C2b. Este proceso da lugar a la formación de **C4b2b**, que es la **convertasa de C3** de la vía clásica y de las lectinas (Figura 11.5 y Figura 11.6).

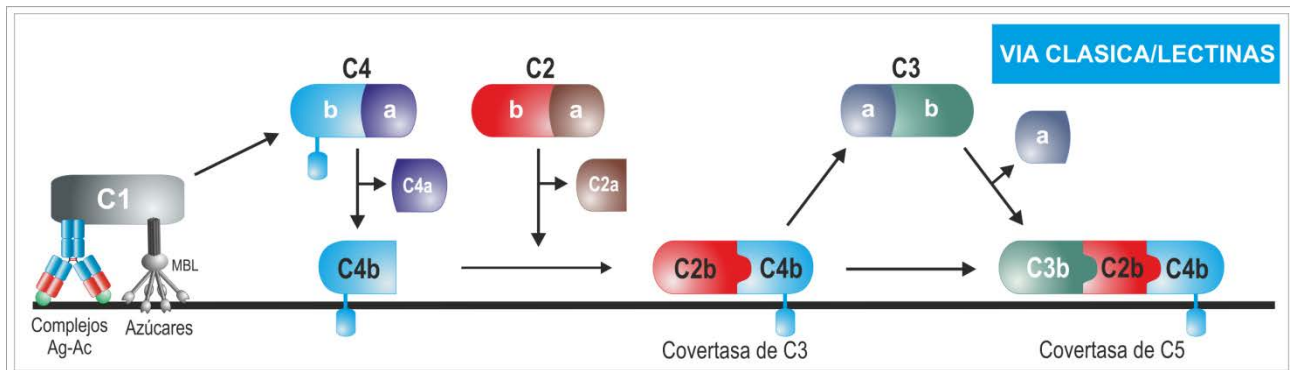


Figura 11.5 Vía clásica y de las lectinas

(Reproducido de Regueiro J.R., López C., González S. & Martínez E. (2011) *Inmunología. Biología y Patología del Sistema Inmune*. (4ª Ed.) Editorial Médica Panamericana, Madrid.)

Proteins of the classical pathway of complement activation		
Native component	Active form	Function of the active form
C1 (C1q; C1r ₂ :C1s ₂)	C1q	Binds directly to pathogen surfaces or indirectly to antibody bound to pathogens, thus allowing autoactivation of C1r
	C1r	Cleaves C1s to active protease
	C1s	Cleaves C4 and C2
C4	C4b	Covalently binds to pathogen and opsonizes it. Binds C2 for cleavage by C1s
	C4a	Peptide mediator of inflammation (weak activity)
C2	C2a	Active enzyme of classical pathway C3/C5 convertase: cleaves C3 and C5
	C2b	Precursor of vasoactive C2 kinin
C3	C3b	Many molecules of C3b bind to pathogen surface and act as opsonins. Initiates amplification via the alternative pathway. Binds C5 for cleavage by C2a
	C3a	Peptide mediator of inflammation (intermediate activity)

Figura 11.6 Proteínas de la vía clásica del complemento

(Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.) Garland Science, Nueva York.)

11.4 | LA VÍA ALTERNATIVA

Aunque la vía alternativa es probablemente la más antigua de las vías, recibe este nombre por haber sido descubierta en segundo lugar, después de haberse descrito la vía clásica. Sus características principales son la posibilidad de activación espontánea y la formación de una convertasa de C3 alternativa, diferente a la de las otras vías. La **convertasa de C3 de la vía alternativa** está compuesta por C3b unido a Bb, que es el fragmento resultante de la proteólisis del factor B. Esta convertasa de C3, designada **C3bBb**, ocupa un lugar clave en la activación del complemento, puesto que es capaz de perpetuar la producción de C3b. Esto implica que una vez que se forma C3b, por cualquiera de las vías, la vía alternativa actúa como un bucle de amplificación, incrementando la producción de C3b rápidamente (Figura 11.7).

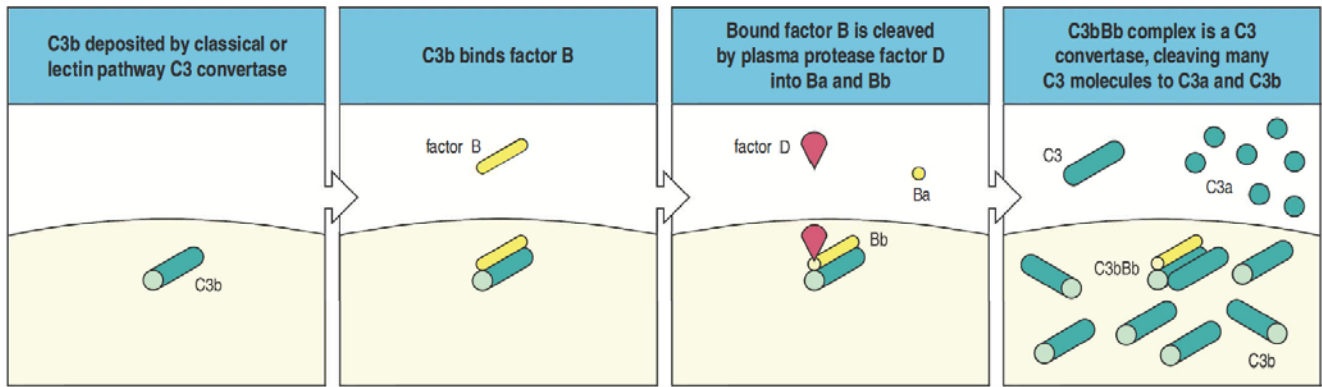
La vía alternativa puede activarse mediante dos mecanismos. El primero, es por acción de la vía de las lectinas o la vía clásica (Figura 11.8). Los fragmentos C3b generados en estas vías se unen covalentemente a la superficie de la superficie microbiana y, sobre ellos, se une el factor B. Esta unión produce un cambio de conformación en el **factor B**, permitiendo que la proteasa plasmática denominada **factor D** la hidrolice para producir Ba y Bb. Bb permanece asociado a C3b formando la convertasa de C3 de fase sólida **C3bBb**. El segundo mecanismo, se basa en el fenómeno de **hidrólisis espontánea** del enlace tioéster en C3 para formar C3(H₂O), como se muestra en la Figura 11.9. C3(H₂O) se une al factor B, que es seguidamente hidrolizado por el factor D para producir una convertasa de C3 de fase líquida de vida media corta, denominada **C3(H₂O)Bb**. A pesar de su vida media corta, esta convertasa es capaz de hidrolizar muchas moléculas de C3, incrementando la formación de C3b y amplificando la respuesta.

Las convertasas de C3 de la vía alternativa tienen una vida media corta por sí mismas. Sin embargo, pueden estabilizarse mediante su unión a la proteína plasmática denominada **properdina o factor P**. La properdina se sintetiza en los neutrófilos, que la almacenan en sus gránulos secundarios para liberarlas cuando se activan ante la presencia de patógenos.

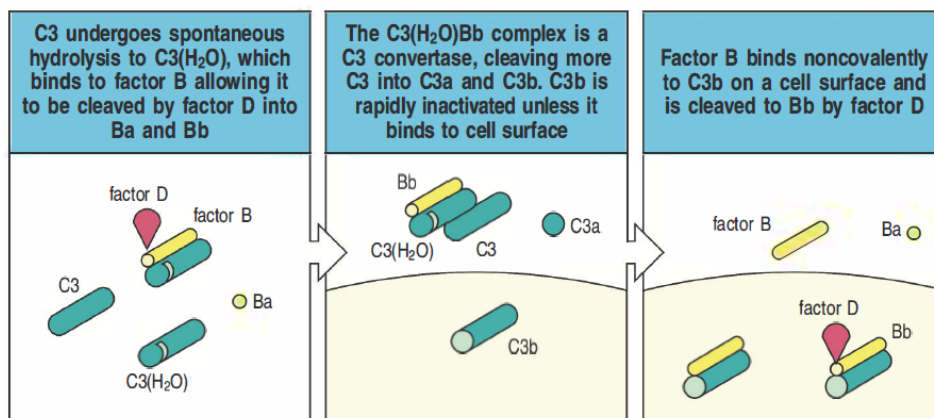
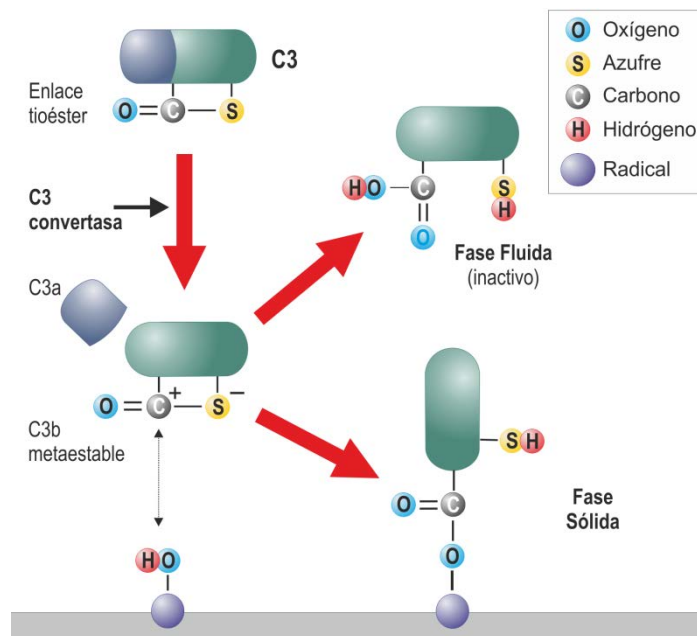
Proteins of the alternative pathway of complement activation		
Native component	Active fragments	Function
C3	C3b	Binds to pathogen surface, binds B for cleavage by D, C3bBb is C3 convertase and C3b ₂ Bb is C5 convertase
Factor B (B)	Ba	Small fragment of B, unknown function
	Bb	Bb is active enzyme of the C3 convertase C3bBb and C5 convertase C3b ₂ Bb
Factor D (D)	D	Plasma serine protease, cleaves B when it is bound to C3b to Ba and Bb
Properdin (P)	P	Plasma protein that binds to bacterial surfaces and stabilizes the C3bBb convertase

Figura 11.7 Proteínas de la vía alternativa del complemento

(Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology (8th Ed.)* Garland Science, Nueva York.)

**Figura 11.8** Vía alternativa

(Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.) Garland Science, Nueva York.)

**Figura 11.9** Activación espontánea de C3 en la vía alternativa

(Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.) Garland Science, Nueva York.)

11.5 | LA VÍA LÍTICA

La formación de las convertasas de C3 es el punto de convergencia de las tres vías de activación del complemento. En adelante, la convertasa de la vía clásica y de las lectinas (C4b2b), y la convertasa de la vía alternativa (C3bBb), inician una serie de eventos comunes que, en su conjunto se denominan **vía lítica** o vía final común. La vía final común permite la formación de un complejo de ataque a la membrana (MAC), que produce un poro en la bicapa lipídica del patógeno, alterando su integridad y dando lugar a un shock osmótico que produce la muerte del microorganismo.

El primer paso para la formación del MAC es la formación de las **convertasas de C5** (Figura 11.10). La convertasa de C5 de la vía clásica y de las lectinas se forma por la unión de C3b a C4b2, que da lugar a **C4b2b3b**. La convertasa de C5 de la vía alternativa se forma por la unión de C3b a C3bBb, que da lugar a **C3bBb3b** (o C3b₂Bb). Cualquiera de las convertasas de C5 puede unir e hidrolizar C5 gracias al sitio de unión disponible para ello en C3b y a la actividad serinproteasa de C2b o Bb. A partir de esta reacción se produce C5a y C5b. A partir de este punto, el resto de componentes se añaden en serie (Figura 11.11).

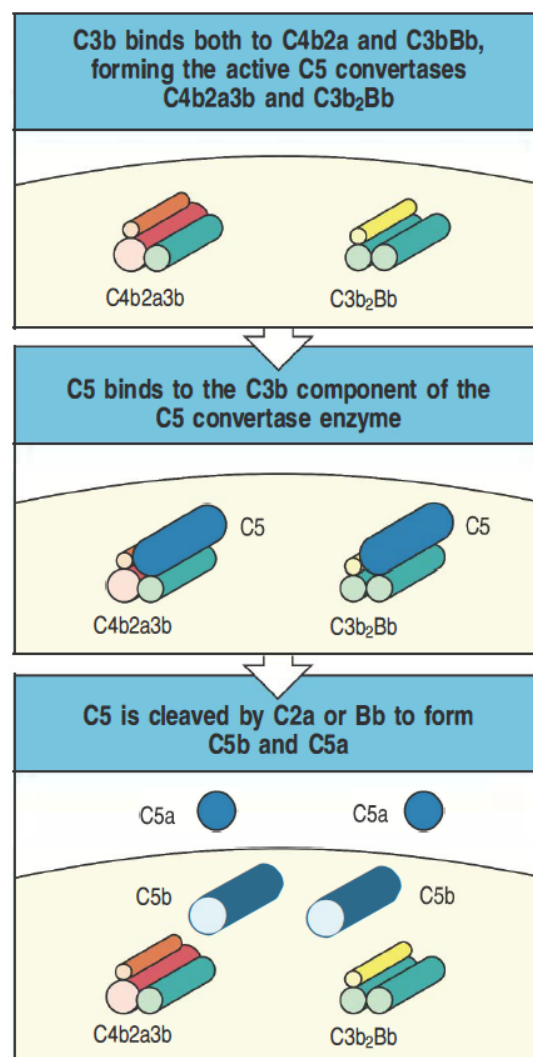


Figura 11.10 Formación de la convertasa de C5

(Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.) Garland Science, Nueva York.)

En los pasos siguientes, C5b inicia el ensamblado de los componentes que formarán el MAC y dirige su inserción hacia la membrana celular. En primer lugar, C5b se une a la molécula **C6**, y el **complejo C5b6** se une a una molécula de **C7**. Esta reacción desencadena un cambio conformacional en las moléculas que forman el complejo, permitiendo la exposición de un sitio hidrofóbico en C7, que permite la inserción del complejo en la bicapa lipídica.

A continuación **C8**, un complejo formado por las proteínas C8 β y C8 α - γ , se une a través de la porción C8 β a la porción C5b del complejo C5b67, de manera que el dominio hidrofóbico de la porción C8 α - γ permite la inserción en la bicapa lipídica.

Por último, C8 α - γ induce la polimerización de entre 10 y 16 moléculas de **C9** para formar una estructura denominada **complejo de ataque a la membrana (MAC)**. El MAC tiene una región externa hidrofóbica, que permite su asociación a la bicapa lipídica, y un canal hidrofílico interno de 100 Å de diámetro, que permite el paso de agua y solutos libremente a través de la bicapa lipídica. La disrupción de la bicapa lipídica produce la pérdida de la homeostasis celular y del gradiente de protones a través de la membrana, y permite la entrada de enzimas proteolíticas al interior, terminando con la destrucción del patógeno.

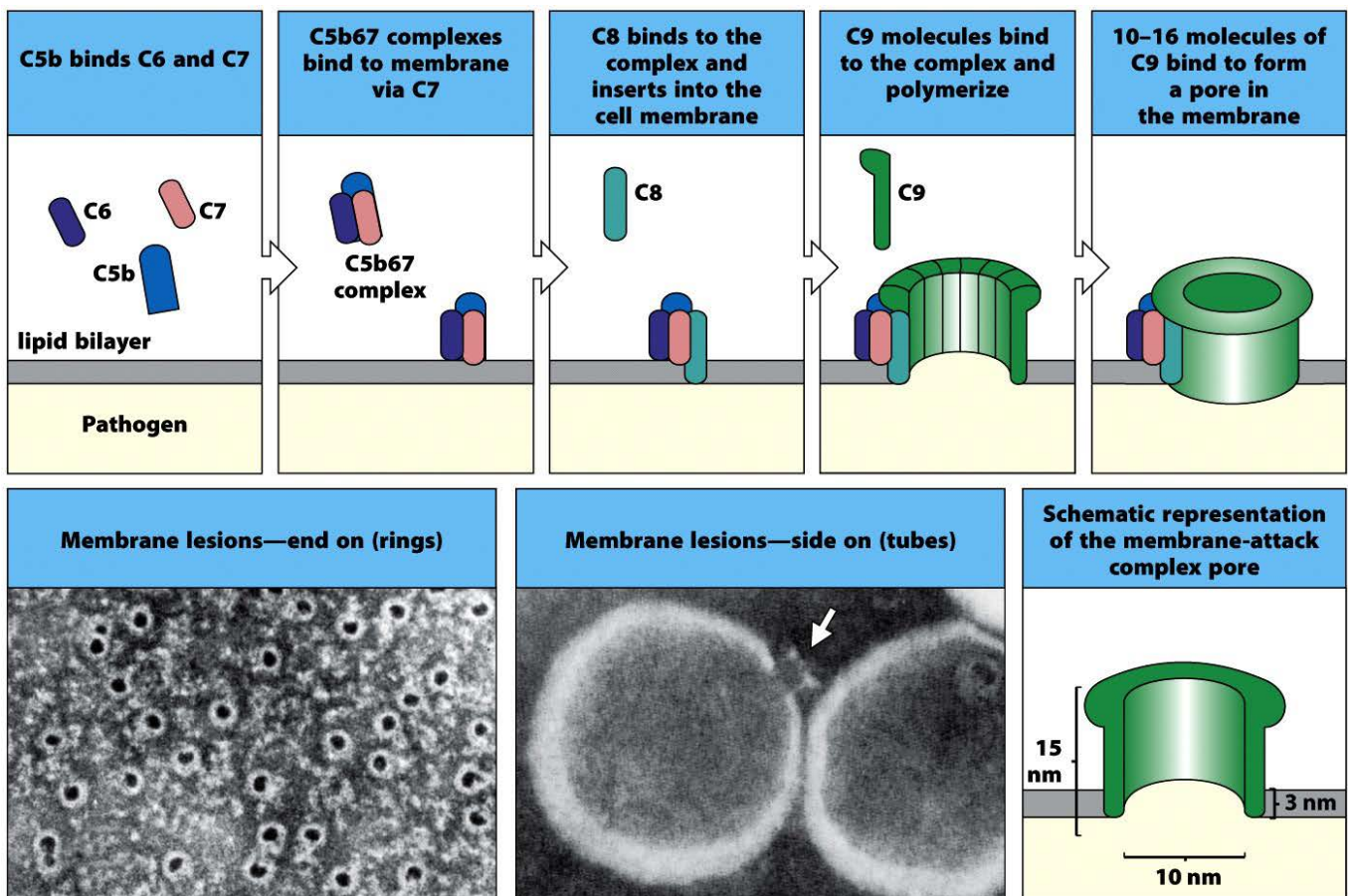


Figura 11.11 Vía lítica

(Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology (8th Ed.)* Garland Science, Nueva York.)

The terminal complement components that form the membrane-attack complex		
Native protein	Active component	Function
C5	C5a	Small peptide mediator of inflammation (high activity)
	C5b	Initiates assembly of the membrane-attack system
C6	C6	Binds C5b; forms acceptor for C7
C7	C7	Binds C5b6; amphiphilic complex inserts into lipid bilayer
C8	C8	Binds C5b67; initiates C9 polymerization
C9	C9 _n	Polymerizes to C5b678 to form a membrane-spanning channel, lysing cell

Figura 11.12 Proteínas de la vía lítica del complemento

(Reproducido de Murphy K et al. (2012) *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.) Garland Science, Nueva York.)

REFERENCIAS Y LECTURAS COMPLEMENTARIAS

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Kindt T.J., Goldsby R.A., Osborne B.A. & Palacios R. (2007) *Inmunología de Kuby* (6ª Ed.) McGraw-Hill Interamericana, Madrid.

Murphy K., Travers P. & Walport M. (2012) *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.) Garland Science, Nueva York.

Murray P.R., Rosenthal K.S. & Pfaller M.A. (2009) *Microbiología médica*. (6ª Ed.) Elsevier, Barcelona.

Regueiro J.R., López C., González S. & Martínez E. (2011) *Inmunología. Biología y Patología del Sistema Inmune*. (4ª Ed.) Editorial Médica Panamericana, Madrid.